

## **TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA CON POLIQUIMIOTERAPIA (CFM) Y ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MAP) A DOSIS INTERMEDIAS**

**\* Dra. Rosa Haydee Vasallo Veras**

### **Resumen**

Se trataron 9 pacientes con carcinoma metastásico de mama, manejadas anteriormente con buena respuesta con hormono y quimioterapia. En nuestro trabajo utilizamos Acetato de Medroxiprogesterona (MAP) a dosis de 500 mg 3 veces por semana intraglútea y el esquema de poliquimioterapia (CFM) siguiente: Ciclofosfamida 200 mg v. o. durante 8 días, Metotrexate 50 mg I. V. días 1, 8 y 21 y 5 Fluoracilo 500 mg I.V. días 1, 8 y 21, repitiendose los ciclos de 21 días hasta que las pacientes mostraran signos de progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 24 meses.

Las pacientes fueron tratadas durante un tiempo promedio de 11.5 meses, 22.2% hicieron una remisión completa, 66.6% una remisión parcial y en 11.1% el tratamiento fracasó.

Los efectos indeseables del tratamiento fueron alopecia, aumento de peso, maareos, retención hídrica y absceso glúteo.

**Cancrar metastásico de mama**

**poliquimioterapia y acetato de medroxiprogesterona**

### **Abstract**

We treated 9 patients with metastatic breast cancer, which previously had good response to hormone and chemotherapy. In our study we utilized Medroxyprogesterone acetate (MAP), 500 mg three times a week I. M. in the gluteal region and the following multiple chemotherapy scheme: Cyclophosphamide 200 mg p.o. during 8 days, Methrothrexate 50 mg I.V. days 1, 8 and 21 and 5 Fluoracil 500 mg I. V. days 1, 8 and 21, repeating the cycles of 21 days until the patients show signs of progression of the disease or until a maximum of 24 months.

The patients were treated during an average time of 11.5 months, 22.2% had a complete remission, 66.6% had a partial remission and in 11.1% the treatment was a failure.

The undesirable side effects of the treatment were alopecia, weight gain, nausea, hydric retention and gluteal abscess.

**Metastasic breast cancer**

**multiple chemotherapy and medroxyprogesterone acetate**

**\* Hematóloga-Oncóloga, Hospital Central de las Fuerzas Armadas y la Policia Nacional, Santo Domingo, Republica Dominicana**

## INTRODUCCION

El concepto de cáncer avanzado de mama incluye las etapas clínicas (EC) III y IV, abarcando un amplio espectro de situaciones clínicas y una diversidad de probabilidades pronósticas.

La estrategia del oncólogo clínico se basa en dos vertientes filosóficas y son: Terapia agresiva en la EC III, que pueda frenar o evitar la aparición de metástasis y un tratamiento paliativo en EC IV, ya que el cáncer de mama una vez metastásico no es curable, pero es de los tumores sólidos que puede ser tratado, logrando una mejoría en su expectativa y calidad de vida.

La Quimio y Hormonoterapia son las dos modalidades de tratamiento de que disponemos en la actualidad. El gran desarrollo de los agentes citotóxicos en la década de los 60, el desarrollo de los diferentes esquemas de poliquimioterapia, la detección de receptores estrogénicos en el citoplasma celular, el manejo más racional de la manipulación hormonal han constituido, sin lugar a dudas un progreso fundamental en el enfoque terapéutico del cáncer avanzado de mama.

La combinación quimio-hormonoterapia en el manejo de cáncer metastásico de mama, intentando mejorar la respuesta al tratamiento, se iniciaron en los años 70<sup>1</sup>. Numerosos estudios han sido publicados<sup>2-8</sup>. Basándonos en éste nuevo enfoque iniciamos un esquema combinado de poliquimioterapia (CFM) con dosis intermedias de acetato de medroxiprogesterona (MAP), que llenaba los requisitos de bajo costo, baja toxicidad y adecuada efectividad, demostrada en estudios previos, tanto como droga única sino también en forma combinada<sup>9-11</sup>

## MATERIAL Y METODO

En el período comprendido entre mayo de 1985 y mayo de 1988, nueve pacientes del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y la Policía Nacional con carcinoma de mama metastásico, manejadas previamente con hormono y quimioterapia fueron tratadas con Acetato de Medroxiprogesterona (MAP-FARLUTAL) a dosis de 500 mg 3 veces por semana, intraglutéa y el esquema de poliquimioterapia (CFM) en las siguientes dosis: Ciclofosfamida 200 mg V. O. diario durante 8 días, Metotrexate 50 mg IV días 1, 8 y 21, y 5-

Fluoruracilo 500 mg IV días 1, 8 y 21, repitiéndose los ciclos cada 21 días hasta que la paciente mostrara signos de progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 24 meses. (Cuadros 1 y 2).

El tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Canalicular Infiltrante (88%). Todas las metástasis fueron confirmadas histológicamente y las más frecuentes fueron las pulmonares, observándose en un 33% y las de Partes blandas con un 22%. El 44% de las metástasis se observaron en múltiples sitios. La edad promedio de las pacientes fue de 51 años, con una variación de 37 a 67 años. 5 de ellas eran perimenopáusicas (55%), 3 postmenopáusicas (33%), y 1 premenopáusica (11%) (Cuadro 3). El promedio de tratamientos recibidos con anterioridad fue de 1.8, con una variación de 1 a 6. La duración del último tratamiento recibido fue de 12.8 meses con una variación de 3 a 24 meses. El 77% respondieron a su último tratamiento (Cuadro 4).

CUADRO No. 1

### REQUISITOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO

- 
- Carcinoma de mama metastásico (evidencia histológica)
  - Resistencia a otros tipos de tratamientos (quimio u hormonoterapia)
  - La carga tumoral pudiera ser evaluada cuantitativamente.
  - Un estado general mayor de 40% en la escala de Karnofsky.
  - No haber recibido tratamiento previo con progestágenos.
  - Sin contraindicación para el uso de progestágenos
- 

Las pacientes fueron controladas mensualmente con biometría hemática, pruebas de función hepática, radiografía de tórax cada mes o cada 3 meses según fuesen sus necesidades, serie ósea metastásica cada 6 meses y en cada visita eran sometidas a exploración física y todas las masas tumorales eran nuevamente medidas. La valoración de la respuesta se realizó a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Se consideró Respuesta Completa: la desaparición total de la masa tumoral detectada

CUADRO No. 2

## ESQUEMA DEL TRATAMIENTO CFM-MAP

CFA	200 mg VO diario por 8 días
MTX	50 mg IV días 1,8 y 21
5-FU	500 mg IV días 1,8 y 21
FARLUTAL	500 mg IM 3 veces por semana

al inicio del tratamiento. Respuesta Parcial: reducción del 50% de la masa tumoral medida inicialmente y no aparición de nuevas lesiones. Enfermedad Estable: disminución de la masa tumoral menos del 50% y no aparición de nuevas lesiones. Progresión de la enfermedad: aumento en el tamaño de las lesiones o aparición de nuevas.

CUADRO No. 3

## CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS NUEVE PACIENTES TRATADAS

Edad promedio (años)		51 (37-67)
Estado menstrual	PRE	11.1%
	PERI	55.5%
	POST	33.4%
Metástasis predominante	PULMONAR	77%
	OSEAS	33%
	PART. BLANDAS	22%
No. de pacientes con metástasis múltiples		44%

Además se evaluó cuantitativamente la mejoría clínica o desaparición de los síntomas, como dolor y disnea, aunque no influyera en la valoración de la respuesta al tratamiento.

CUADRO No. 4

## TRATAMIENTO SISTEMICO PREVIO

Número de tratamientos previos	1.8 (1-6)
Duración en meses del último tratamiento	12.8 (3-24)
Respuesta al último tratamiento	(7/9) 77%

## RESULTADOS

Las pacientes fueron tratadas durante un período de tiempo de 11.5 meses, en promedio, con una variación de 1 a 24 meses. 2 pacientes lograron una respuesta completa (22.2%), 1 paciente murió al mes de haber iniciado el tratamiento (11.1%), y en las 6 restantes la respuesta fue parcial (66.6%). La duración de la respuesta fue en promedio de 12.4 meses, con una variación de 1 a 32 meses.

CUADRO No. 5

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Respuesta Completa	22%
Respuesta Parcial	66%
Progresión de la Enfermedad	11%

Las dos pacientes con respuesta completa tenían metástasis pulmonares y una era perimenopáusica y otra postmenopáusica.

CUADRO No. 6

## ANALISIS DE LAS DOS PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA

Edad (años)	48 y 62
Sitio de las metástasis	pulmonares
Tipo histológico del tumor	carcinoma canalicular infiltrante
Periodo libre de actividad tumoral	24 y 18 meses
Respuesta a tratamientos previos	positiva
Estado menstrual	perimenopausica (1)
	postmenopausica (1)

El período libre de enfermedad activa durante su último tratamiento fue de 24 y 18 meses. Ambas habían recibido manipulación hormonal del tipo de Tamoxifen y quimioterapia a base de CFM y 5-FU + MTX (Cuadro 5).

Ocho de las pacientes (88%) mejoraron su estado general, 3 de ellas se reintegraron por completo a sus actividades sociales y familiares.

Los efectos colaterales fueron: Aumento de peso en 66.6%. Absceso glúteo en 22%, que ameritó el drenaje quirúrgico y el manejo con drogas antimicrobianas. Retención hídrica en 33% de los casos, caracterizado por edema maleolar. Náuseas en 55% de las pacientes y alopecia en 66% (Cuadro 7).

CUADRO No. 7

## EFECTOS COLATERALES DE LA APLICACION CFM-MAP

Alopecia	66%
Aumento de peso	66%
Nauseas	55%
Retención hídrica	33%
Absceso glúteo	22%

## DISCUSION

Siendo probable que los tumores estén formados por una mezcla de células hormonosensibles y hormonoresistentes en proporciones iguales, parece racional el uso combinado de hormono y quimioterapia. Basándonos en esta premisa y apoyados en estudios que demuestran el porcentaje de respuesta a manejo hormonal, del orden del 60%, cuando son RE (+)<sup>12-13</sup>, que la respuesta objetiva a la quimioterapia combinada en carcinoma metastásico de mama es de 40-70%<sup>7</sup> y la extensa literatura sobre el uso del acetato de medroxiprogesterona (MAP) en dosis altas, abarcando desde su farmacocinética hasta los ensayos clínicos<sup>10-11-14</sup>, hemos diseñado este esquema de CFM y MAP a dosis intermedias de las recomendadas.

El porcentaje de respuesta obtenido fue de 88% (RC+RP). El fallo al tratamiento se observó en un 11%. La mejoría subjetiva de síntomas y del estado general fue del orden del 88%. Este alto porcentaje de respuesta puede deberse al tipo de pacientes seleccionado, todas habían tenido respuesta a la hormono o quimioterapia previamente; el tipo predominante de metástasis fueron pulmonares, en otros estudios son las que mejores responden<sup>8</sup>, en todas las pacientes hubo un tiempo libre de actividad tumoral. Todos estos factores arriba mencionados son parámetros que favorecen la respuesta al tratamiento. Además nuestros

resultados apoyan el concepto de la acción aditiva que tiene el MAP con quimioterapia, favoreciendo así el aumento de respuestas objetivas.

La toxicidad observada fue mínima, caracterizándose por la formación de absceso glúteo, retención hídrica y aumento de peso. Las náuseas fueron moderadas. El efecto mieloprotector del MAP parece haber facilitado y optimizado la aplicación del tratamiento quimioterápico, no siendo necesario la suspensión o el retraso de su administración. El estado menstrual de las pacientes parece no haber ejercido ninguna influencia en los resultados actuales. Sin embargo, todas nuestras pacientes habían respondido a manejo hormonal previamente, lo que nos indujo a pensar que un primer respondedor a tratamiento hormonal, responde por segunda vez con igual frecuencia y duración. En ausencia de la tecnología disponible para dosificar RE en nuestras pacientes, usamos esta observación clínica en su selección; creemos que un buen porcentaje de respuesta al tratamiento podía ser mayor.

## CONCLUSIONES

Aunque el número de pacientes es pequeño y en una muestra de éste tipo es difícil obtener serias conclusiones, podemos afirmar que la combinación CFM + MAP es efectiva en pacientes con Carcinoma de Mama metastásico, multitratado, principalmente, cuando sus metástasis son pulmonares y que la mejoría subjetiva que se puede conseguir es muy alta.

Consideramos que es un esquema que debe tener en cuenta el oncólogo clínico como una segunda o tercera línea de tratamiento, principalmente cuando se desea un esquema de baja toxicidad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Oberfield R A, Cady B, Pazianos A G, et al. Adrenalectomy ooforectomy and combined chemotherapy for carcinoma of the breast with metastases. Surg. Gynecol. Obst. 1979. 148: 881-886.
- 2.- Ahmam D L, Green S, Bisel H, et al. An evaluation of early or delayed adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with advanced breast cancer undergoing ooforectomy. Am J Clin Oncol 1982; 5: 355-358.
- 3.- Australian and New Zealand breast cancer trials group: A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and

- citotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986; 4: 186-193.
- 4.- Bezwoda WR, Derman D, De Moor NG, et al. Treatment of metastatic Breast Cancer in estrogen receptor positive patients. *Cancer* 1982; 50: 2747-2750.
  - 5.- Carbone PP and Tormey DC. Combination chemotherapy for advances in research and treatment, edited by McGuire, WL New York Plenum Medical 1977; 165-215.
  - 6.- Falkson G, Falkson HC, Clidewell O, et al. Improved remission rates and remission duration in young women with metastatic Breast Cancer following combined ooforectomy and chemotherapy: A study by Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1979; 43: 2215-2222.
  - 7.- Click JH, Creech RH, Torri S, et al. Tamoxifen and sequential CFM chemotherapy versus Tamoxifen alone in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer* 1980; 45: 735-741.
  - 8.- Henderson C, MD, Guest Editor. Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 3:4 December 1989, WB Saunders Company.
  - 9.- huys J, Van Lanker M, De Lander F. Medroxyprogesterone and citotics in the treatment of advanced breast cancer. In functional exploration in senology. European Press. Ghent-Belgium 1976; 277.
  - 10.- Richeliu Meeting Room. Medroxyprogesterone in breast cancer (abstracts). An updated overview. April 29th, 1989. Versailles, France
  - 11.- Rovustelli Della Cuna, Tepmongkol, Somboochareon (eds). The role of High Dose Medroxyprogesterone Acetate in the management of endocrine relates tumors. Bangkok, Thailand, February 22, 1985.
  - 12.- Kennedy B J. Hormonal therapies in breast cancer. *Seminars in Oncology* 1974; 1: 119-130
  - 13.- McGuire W L, Carbone P P, Vollmer E P, editors. Estrogen receptors in human breast cancer 1975. New York Raven Press
  - 14.- Perry P A, Launcbury A P, editors. High dose medroxyprogesterone acetate (MPA) in breast cancer. Proceedings of the workshop on Farlutal 1982. Bristol Hotel, London